

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tetralysal[®] 300 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Lymesykliini 407,2 mg, vastaten 300 mg tetrasykliiniä.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Valmisteen kuvaus.

Puna-keltainen kova liivatekapseli, jonka sisällä on keltaista rakeista jauhetta.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lymesykliinille herkkien patogeenien aiheuttamat infektiot. Herkkiä ovat useimmat gram-positiiviset ja gram-negatiiviset bakteerit sekä mykoplasmat, klamydiat ja riketsiat.

Antibiioottihoidon toteutuksessa on huomioitava antibioottiresistenssi ja antimikrobisen lääkehoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ja paikalliset ohjeet.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Tavallinen aikuisten Tetralysal-annos on 600 mg vuorokaudessa jaettuna useaan annokseen: 300 mg kaps.: 2 kapselia vuorokaudessa.

Sinuiitti. 300 mg 2 kertaa vuorokaudessa 7-10 päivän ajan.

Bronkiitti. 300 mg 2 kertaa vuorokaudessa 10 päivän ajan.

Mykoplasmapneumoniat. 300 mg 2 kertaa vuorokaudessa 2 viikon ajan.

Komplisoitumaton klamydiainfektio (uretriitti, servisiitti). 300 mg 2 kertaa vuorokaudessa 10-14 päivän ajan.

Salpingiitti. 300 mg 2 kertaa vuorokaudessa 2-4 viikon ajan.

Klamydiaprostaatti. 300 mg 2 kertaa vuorokaudessa vähintään 3 viikon ajan.

Reaktiivinen artriitti. 300 mg 2 kertaa vuorokaudessa 3 kuukauden ajan.

Reiterin tauti. 300 mg 2 kertaa vuorokaudessa 3-4 viikon ajan.

Akuutti gonokokki-infektio. 300 mg 2 kertaa vuorokaudessa 6-7 päivän ajan.

Syfilis. 600 mg 2 kertaa vuorokaudessa vähintään 15 päivän ajan.

Lymphogranuloma venerum. 300 mg 2 kertaa vuorokaudessa 10-15 päivän ajan.

Ulcus molle. 300 mg 2 kertaa vuorokaudessa 7-15 päivän ajan.

Tularemia. 300 mg 2 kertaa vuorokaudessa 14 päivän ajan.

Klamydiapneumonia (TWAR)-infektiot. 300 mg 2 kertaa vuorokaudessa vähintään 14 päivän ajan.

Erysipeloidi. 300 mg 2 kertaa vuorokaudessa vähintään 7 päivän ajan.

Lymen tauti. 300 mg 2 kertaa vuorokaudessa 10-14 päivän ajan.

Pediatriset potilaat

Tetralysalin turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoa ei ole saatavilla.

Yli 12-vuotiaille lapsille voidaan antaa aikuisen annos.

Alle 8-vuotiaille lapsille, ks. kohta 4.3.

Antotapa

Sukupuolitautien hoidossa on tärkeää molempien partnereiden samanaikainen hoitaminen.

Tetralysalia on käytettävä varoen potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa.

Koska ruoka ja/tai maito vähentävät tetrasykliinien imeytymistä ruoansulatuskanavasta, Tetralysal-kapselit pitäisi ottaa tunteja ennen tai kaksi tuntia ruoan ja/tai maidon nauttimisen jälkeen. Samat varotoimet ovat tarpeellisia myös oraalisten rautavalmisteiden käytön yhteydessä.

Jotta ruokatorven ärsytyksen ja ulseraation riski olisi mahdollisimman pieni, Tetralysal-kapselit tulisi niellä kokonaisina riittävän nestemäärän kera (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Tetralysal on kontraindikoitu potilailla, joilla on tunnettu yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai tetrasykliineille.

Alle 8-vuotiaita lapsia ei saa hoitaa Tetralysalilla, koska se saattaa aiheuttaa hampaiden pysyvää värjäytymistä ja kiillevaurioita.

Tetralysalin käytön aikana ei saa käyttää samanaikaisesti suun kautta otettavia retinoideja (katso kohta 4.5), koska on olemassa kallonsisäisen paineen nousun vaara.

Tetralysalia ei pidä antaa raskauden ja imetyksen aikana.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ruokatorven ärsytys ja haavaumat

Tetrasykliinien kiinteät lääke muodot voivat aiheuttaa ärsytystä ja haavaumia ruokatorvessa.

Ruokatorven ärsytyksen ja haavaumien välttämiseksi tämän lääkevalmisteen kanssa pitää ottaa riittävästi nestettä (vettä) (ks. kohta 4.2).

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Tetralysalia pitäisi antaa varoen potilaille, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoimintaa tai potilaille, jotka saavat potentiaalisesti maksatoksisista lääkitystä. Tällä saattaa olla erityistä merkitystä iäkkäillä potilailla, joilla vajaatoiminta on yleisempää. Munuaisten, maksan ja hematologisen järjestelmän toimintaa tulisi seurata säännöllisesti pitkäaikaisen Tetralysal-hoidon aikana, varsinkin riskipotilailla. Tetrasykliinien seerumipitoisuudet eivät saa ylittää 15 mikrog/ml.

Yliannostus

Tetralysalin yliannostus voi aiheuttaa maksatoksisuutta.

Resistenssi

Tetralysalin käyttö, kuten muidenkin laajakirjoisten antibioottien, saattaa johtaa epäherkkien organismien, kuten sienien, liikakasvuun.

Superinfektion ilmaantuessa Tetralysal-hoito tulee lopettaa ja ryhtyä asianmukaisiin hoitotoimenpiteisiin.

Yliherkkyys

Joillakin potilailla tetrasykliinihoito saattaa aiheuttaa yliherkkyysoireita, jotka vaihtelevat ihottumasta kuumeiluun tai anafylaktiseen shokkiin.

Valotoksisuus

Potilaita, jotka saattavat altistua suoralle auringonvalolle tai ultraviolettivalolle tulisi varoittaa valoyliherkkyysoireista. Lääkkeen käyttö tulisi lopettaa heti eryteeman ilmaantuessa.

LED

Tetrasykliinien käyttöä tulisi välttää LED-potilailla.

Myasthenia gravis

Käyttöä tulisi välttää myös myasthenia gravis -potilailla, koska heillä on neuromuskulaarisen blokin vaara.

Vanhentuneet lääkkeet

Vanhentuneiden tai hajoneiden tetrasykliinien käytön yhteydessä on esiintynyt nopeasti ilmenevää, reversiibeliä renaalista tubulaarista asidoosia (Fanconi-tyyppistä oireyhtymää), johon liittyy polyuria, polydipsia sekä pahoinvointi, glukosuria, aminohappouria, hypofosfatemia, hypokalemia ja hyperurikemia, yhdessä asidoosin ja proteiurian kanssa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaista käyttöä suun kautta otettavien retinoidien ja A-vitamiinin (yli 10 000 IU/vrk) kanssa tulisi välttää, sillä se saattaa lisätä hyvänlaatuisen kallonsisäisen paineen nousun vaaraa.

Kaksi- ja kolmiarvoiset kationit, kuten alumiini, vismutti, kalsium, rauta, magnesium ja sinkki vähentävät tetrasykliinien imeytymistä. Tämän vuoksi tetrasykliinien ja antasidien, rautavalmisteiden, eräiden elintarvikkeiden, kuten maidon ja maitotuotteiden tai muiden kyseisiä kationeja sisältävien valmisteiden samanaikainen käyttö saattaa laskea antibiootin seerumipitoisuuden alle terapeuttisen tason.

Aktivoidun hiilen, kolestyramiinin ja sukralfaatin samanaikainen anto voi vähentää sykliinien imeytymistä. Mahan pH:ta suurentavat valmisteet voivat vähentää tetrasykliinien imeytymistä.

Entsyymien indusoijat kuten barbituraatit, karbamatsepiini ja fenytoiini voivat maksan entsyymien indusoitumisen takia nopeuttaa tetrasykliinien hajoamista ja siten lyhentää sen puoliintumisaikaa.

Tetrasykliinien ja metoksifluraanin samanaikaisen käytön on ilmoitettu aiheuttaneen kuolemaan johtanutta munuaistoksisuutta.

Tetrasykliinit saattavat voimistaa oraalistien antikoagulanttien vaikutusta, joko häiritsemällä protrombiinin käyttöä tai vähentämällä suoliston bakteerien K-vitamiinin tuottoa. Tämän vuoksi antikoagulanttien annostusta on pienennettävä samanaikaisen käytön aikana.

Penisilliinejä ja tetrasykliinejä ei pidä käyttää samanaikaisesti mahdollisen antagonismin vuoksi.

Diureetit saattavat voimistaa tetrasykliinien munuaistoksisia vaikutuksia.

Tetrasykliinit saattavat häiritä joitakin diagnostisia testejä, kuten virtsan katekoliamiinien tai glukoosin määrittämistä.

Didanosidi: sykliinien imeytyminen ruoansulatuskanavasta vähenee. Tämä johtuu siitä, että mahan pH kohoaa DDI-tabletin antasidivaikutuksen vuoksi.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kappale 5.3).

Tetrasykliinit läpäisevät istukan.

Siksi Tetralysal on vasta-aiheinen raskaana oleville naisille (ks. kappale 4.3) (kiillevaurion tai hampaiden värjäytymisen riski lapsella ja herkkyys vakaville maksavaurioille).

Imetys

Tetrasykliinit erittyvät ihmisen rintamaitoon siinä määrin, että vaikutukset rintaruokittuun vastasyntyneeseen/imeväiseen ovat todennäköisiä.

Tetralysal on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kappale 4.3).

Hedelmällisyys

Tietoa vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Koska hyvälaatuista kallonsisäisen paineen nousua, johon liittyy pyöritystä, päänsärkyä, näköhäiriöitä ja huimausta on raportoitu tetrasykliinihoidon yhteydessä, potilaita pitäisi varoittaa haitallisista vaikutuksista ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa ja Tetralysalin markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa ilmoitetut haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän ja seuraavien esiintyvyyssuokkien mukaan: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko haittavaikutuksista

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Yleisyys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Tuntematon	Neutropenia Trombosytopenia
Silmät	Tuntematon	Näköhäiriö
Ruoansulatuselimistö	Yleinen Tuntematon	Pahoinvointi, vatsakipu, ripuli Kielitulehdus, enterokoliitti Oksentelu Epigastralgia (ylävatsan kipu)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Tuntematon	Kuume
Maksa ja sappi	Tuntematon	Keltaisuus Hepatiitti
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	Yliherkkyys, urtikaria, angioneuroottinen edeema, anafylaktinen reaktio
Tutkimukset	Tuntematon	Kohonneet transaminaasit, kohonnut veren alkalinen fosfataasi, kohonnut veren bilirubiini
Hermosto	Yleinen Tuntematon	Päänsärky Huimaus, kallonsisäisen paineen nousu

Iho ja ihonalainen kudος	Tuntematon	Punoittava ihottuma, valoherkkyysoireet, kutina, Stevens-Johnsonin oireyhtymä

Joitakin haittavaikutuksia on ilmoitettu tetrasykliinihoidon aikana yleensä:

- Hampaiden värjäytymistä ja/tai kiilleaurioita voi esiintyä, jos tuotetta on annettu alle 8-vuotiaille lapsille.
- Hemolyyttistä anemiaa, eosinofiliaa ja muita hematologisia häiriöitä on ilmoitettu tetrasykliinihoidon aikana.
- Antianabolisesta vaikutuksesta johtuvaa munuaisista riippumatonta hyperatsotemiaa, joka voi voimistua diureettien käytön aikana, on ilmoitettu tetrasykliinin käytön aikana.
- Hoito tulisi lopettaa jos merkkejä kallon sisäisen paineen noususta kehittyä Tetralysal-hoidon aikana.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Oraalisesti annosteltujen tetrasykliinien toksisuus on yleensä alhainen. Akuutin yliannostuksen aiheuttaman toksisuuden oireita voivat olla: tilapäinen kuume, oksentelu, verripuli, keltaisuus ja mustelmat.

Transaminaasit saattavat olla koholla ja protrombiiniaika pidentynyt.

Hoito

Potilaat pitäisi toimittaa mahdollisimman pian sairaalahoitoon, varsinkin pienet lapset. Vatsahuuhtelu tulisi suorittaa ja jatkaa tämän jälkeen oireiden mukaista hoitoa. Runsasta nesteystystä täytyy ylläpitää. Antasidit voidaan käyttää vähentämään tetrasykliinien imeytymistä. Vaikeissa myrkytystapauksissa pitäisi suorittaa peritoneaali- tai hemodialyysi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä, ATC-koodi: J01AA04

Tetralysal on bakteriostaattinen, laajakirjoinen antibiootti, joka tehoaa klamydioihin, mykoplasmoihin, riketsioihin ja spirokeettoihin sekä myös moniin aerobeihin ja anaerobeihin gram-positiivisiin ja gram-negatiivisiin patogeenisiin bakteereihin ja joihinkin alkueläimiin.

Tetrasykliinit kulkeutuvat herkkiin bakteerisoluihin solun aktiivisen kuljetusmekanismin avulla. Solun sisällä tetrasykliinit estävät bakteerin kasvua sitoutumalla ribosomin 30S-alayksikköön saaden aikaan luentavirheitä ribosomien proteiinisynteesissä.

Tetrasykliinille herkkiä organismeja ovat:

Gram-positiiviset bakteerit: *Bacillus anthracis*, *Actinomyces israelii*, *Arachnia propionica*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetani*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia* ja *Propionibacterium acnes*.
Vaikka lääke tehoaa in vitro ja in vivo joihinkin stafylokokki- ja streptokokkikantoihin, tetrasykliiniresistenssiä on raportoitu yhä useammin.

Gram-negatiiviset bakteerit: *Bartonella bacilliformis*, *Bordetella pertussis*, *Brucella*, *Calymmatobacterium granulomatis*, *Campylobacter fetus*, *Francisella tularensis*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Leptotrichia buccalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Pseudomonas pseudomallei*, *Pseudomonas mallei*, *Shigella*, *Spirillum minus*, *Streptobacillus moniliformis*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Yersinia enterocolitica* ja *Yersinia pestis*.

Vaikka tetrasykliinit tehoavat myös in vitro joihinkin *Acinetobacter*-, *Bacteroides*-, *Enterobacter aerogenes* -, *Escherichia coli* - ja *Klebsiella* -kantoihin, suuri osa näiden organismien kannoista on resistenttejä tetrasykliineille. Melkein kaikki *Proteus*- ja *Pseudomonas aeruginosa* -kannat ovat tetrasykliiniresistenttejä.

Muita yleensä herkkiä organismeja: *Helicobacter pylori*, *Rickettsia akari*, *Rickettsia prowazeki*, *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia tsutsugamushi*, *Rickettsia typhi* ja *Coxiella burnetti*. *Chlamydia tracomatis*, *Chlamydia psittaci*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae* ja *Ureaplasma urealyticum*. Spirokeetat kuten *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia recurrentis*, *Leptospira*, *Treponemia pallidum* ja *Treponema pertenue*.

Lisäksi tetrasykliinit tehoavat joihinkin alkueläimiin, kuten *Plasmodium falciparum* ja *Entamoeba histolytica*.

Sienet, hiivat ja virukset ovat yleensä resistenttejä.

Resistenssi:

Tetrasykliiniresistenssi on yleensä plasmidi-välitteinen ja siirtyvä. Se on usein indusoituva ja näyttää liittyvän kykyyn estää antibiootin kerääntyminen bakteerisoluuun vähentämällä aktiivista lääkeaineen kuljetusta soluun ja lisäämällä tetrasykliinin poistumista solusta. Plasmidivälitteinen resistenssi voi siirtyä saman lajin tai eri lajin organismista toiseen.

Resistenssi on lisääntynyt erityisesti *Enterobacteriaceae*-heimoissa, kuten *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Salmonella* ja *Shigella* spp. Stafylokokit, streptokokit ja pneumokokit ovat yleensä resistenttejä. Resistenssi on yleistä myös *Neisseria gonorrhoeae*, *Bacteroides fragilis* ja *Haemophilus ducreyi* bakteereilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Vähintään 60-80 % Tetralysal-annoksesta imeytyy ruoansulatuskanavasta. Maidon ja muiden kalsiumia sitovien valmisteiden ei ole havaittu sitoutuvan lymesykliiniin. Tästä huolimatta varotoimet Tetralysalin annostelussa ruoan yhteydessä ovat tarpeen.

Tetralysal hajoaa tetrasykliiniksi (aktiivinen molekyyli) ja lysiiniksi, luultavasti suolen seinämän läpi kulkeutuessaan. Suun kautta tapahtuvan lymesykliinin annostelun jälkeen huippuplasmapitoisuudet saavutetaan kahdessa tunnissa. Puoliintumisaika plasmassa on noin 7-14 tuntia. 600 mg/vrk jaettuna useaan kerta-annokseen saa aikaan 1-3 mikrog/ml pitoisuuden plasmassa riippumatta siitä, onko lääke otettu tyhjiin vatsaan vai ei.

Veressä noin 45 % tetrasykliinistä on sitoutunut plasman proteiineihin.

Tetralysal, tetrasykliiniksi muuttumisen jälkeen, jakautuu kudoksiin ja kudostenesteisiin kuten pleuranesteeseen, keuhkoputkien eritteisiin, ysköksiin, sylkeen, askitesnesteeseen, nivelnesteeseen, silmän etukammionesteeseen ja lasiaiseen sekä eturauhas- ja siemennesteeseen. Tetrasykliinit kulkeutuvat helposti maksan, haiman ja luuytimen retikuloendoteliaalisoluihin. Yleensä vain pieniä määriä tetrasykliiniä kulkeutuu selkäydinnesteeseen.

Tetrasykliinit läpäisevät istukan helposti ja kulkeutuvat myös äidinmaitoon.

Tetrasykliinit erittyvät virtsaan ja ulosteeseen. Virtsaan erittyminen tapahtuu glomerulusfiltraatiolla. Sapessa pitoisuudet saattavat olla 5 - 25 kertaa suuremmat kuin plasmassa. Tetrasykliinien täydellinen eliminaatio on hidasta, koska ne imeytyvät jonkin verran takaisin enterohepaattisesti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eri syklinejä koskeva prekliininen tieto ei viittaa minkään erityisen ihmisiin kohdistuvan riskin olemassaoloon tutkimuksissa, joissa on selvitetty farmakologiaa turvallisuuden kannalta, toistuvan annon toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenista potentiaalia.

Eläintutkimukset osoittivat, että missä tahansa tiineyden vaiheessa tai imetysaikana rotille annettu tetrasykliini annostasoilla, jotka eivät olleet huomattavasti terapeutisia annostasoja suurempia, aiheutti alkio-, sikiö- ja perinataalitoksisuutta ja teratogeenisia vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vesipitoinen kolloidinen piidioksidi; magnesiumstearaatti, liivate, titaanidioksidi (E 171), erytrosiini (E 127), kinoliinikeltainen (E 104) ja indigotiini (E 132).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

20 ja 100 kapselia Al/PE-repäsypakkauksessa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Galderma Nordic AB
Seminariegatan 21
752 28 Uppsala
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

5752

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.4.1969/9.1.1998

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06.02.2018